

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azithromycin Mylan 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Azithromycin Mylan 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Azithromycin Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiinihydroaattia määrän, joka vastaa 250 mg atsitromysiiniä.

### Azithromycin Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atsitromysiinihydroaattia määrän, joka vastaa 500 mg atsitromysiiniä.

### Apuaineet:

Azithromycin Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,18 mg soijalesitiiniä.

Azithromycin Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,36 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Azithromycin Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jossa ei ole mitään merkintöjä kummallakaan puolella.

Azithromycin Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on syvä ura ja toisella puolella jakouurre.

Vain Azithromycin Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit: Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atsitromysiini on tarkoitettu seuraaviin atsitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamiin bakteeri-infektioihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Alahengitystieinfektiot: akuutti bronkiitti ja lievä tai kohtalaisen vaikea avohoitokeuhkokuume
- Ylähengitystieinfektiot: sinuiitti ja faryngiitti/tonsilliitti
- Akuutti välikorvatulehdus (otitis media)
- Lievät tai kohtalaisen vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten fOLLIKULIITTI, selluliitti, erysipelas
- *Chlamydia trachomatiksen* aiheuttama komplisoitumaton virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto alueilla, joissa resistenttien isolaattien osuus on 10 % tai enemmän (ks. kohta 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Suun kautta.

Atsitromysiinitabletit tulee antaa päivittäisenä kerta-annoksena. Tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai ilman. Hoidon kesto eri indikaatioissa on mainittu jäljempänä tässä kappaleessa.

### **Yli 45 kg painavat lapset ja nuoret, aikuiset ja iäkkäät**

Atsitromysiinin kokonaisannos on 1500 mg, joka jaetaan kolmelle päivälle (500 mg kerran vuorokaudessa). Vaihtoehtoisesti annos voidaan jakaa viidelle päivälle (500 mg kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen 250 mg kerran vuorokaudessa).

*Chlamydia trachomatiksen* aiheuttamassa komplisoitumattomassa virtsaputkitulehduksessa ja kohdunkaulan tulehduksessa annos on 1000 mg suun kautta kerta-annoksena.

Sinuiitin hoidossa lääkettä voi käyttää aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille.

### **Alle 45 kg painavat lapset ja nuoret**

Tabletteja ei ole tarkoitettu näille potilaille. Atsitromysiinin muita lääkemuotoja, esim. suspensioita, voi käyttää.

### **Iäkkäät**

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille potilaille.

### **Munuaisten vajaatoimintapotilaat**

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min) (ks. kohta 4.4).

### **Maksan vajaatoimintapotilaat**

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää (Child-Pugh A) tai kohtalaista (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys atsitromysiinille, jollekin muulle makrolidiryhmän antibiootille, soijaöljylle tai jollekin apuaineelle.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### **Allergiset reaktiot**

Atsitromysiinin on raportoitu aiheuttaneen harvoin vakavia allergisia (harvoin kuolemaan johtavia) reaktioita, kuten angioneuroottista ödeemaa ja anafylaksiaa. Jotkut näistä reaktioista ovat aiheuttaneet toistuvia oireita ja vaatineet pitkäaikaista tarkkailua ja hoitoa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 10–80 ml/min). Varovaisuus on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 10 ml/min), koska systeeminen altistus voi lisääntyä (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Koska maksa on atsitromysiinin ensijainen eliminaatioreitti, atsitromysiinihoito tulee toteuttaa varovasti potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus. Tapauksia vaikeaoireisesta maksatulehduksesta, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan, on raportoitu atsitromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8.). Joillakin potilailla on saattanut olla aikaisempi maksasairaus tai he ovat saattaneet ottaa jotain toista maksatoksisista lääkeainetta.

Jos merkkejä tai oireita maksan toimintahäiriöstä ilmenee, kuten nopeasti kehittyvä voimattomuus, johon liittyy keltaisuutta, virtsan tummumista, verenvuototaipumusta tai hepatoenkefalopatiaa, maksan toimintakokeet /-tutkimukset pitää tehdä välittömästi. Atsitromysiinin antaminen pitää lopettaa, jos maksan toimintahäiriöitä ilmenee.

### Ergotalkaloidit ja atsitromysiini

Ergotalkaloidien ja makrolidiryhmän antibioottien samanaikaisen käytön on todettu nopeuttavan ergotismien kehittymistä. Ergotalkaloidien ja atsitromysiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Ergotismien kehittyminen on kuitenkin mahdollista, joten atsitromysiiniä ja ergotalkaloidijohdannaisia ei tulisi antaa samanaikaisesti.

### QT-ajan pitkittyminen

Muiden makrolidien käytön yhteydessä on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pitkittymistä. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että atsitromysiinin käytön yhteydessä ilmenisi samanlaisia vaikutuksia potilailla, joilla sydämeen kohdistuvien vaikutusten riski on suurentunut. Tämän vuoksi

- Atsitromysiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on todettu perinnöllinen tai hankittu QT-ajan pidentymä
- Atsitromysiiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeiden, sisapridin ja terfenadiinin, kanssa (ks. kohta 4.5)
- Atsitromysiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, etenkin hypokaleemiaa ja hypomagnesemiaa
- Atsitromysiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

### **Atsitromysiiniä määrättäessä on huomioitava seuraavat seikat:**

Azithromycin Mylan -kalvopäällysteiset tabletit eivät sovi vaikeiden, nopeasti suurta veren antibioottipitoisuutta vaativien infektioiden hoitoon.

Joissakin Euroopan maissa on todettu *Streptococcus pneumoniae* suurta resistenssiä (> 30 %) atsitromysiinille, kuten muillekin makrolideille (ks. kohta 5.1). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* -infektioita.

Pehmytkudosinfektioiden pääaiheuttaja *Staphylococcus aureus* on usein resistentti atsitromysiinille. Tämän vuoksi tulisi tehdä herkkyysmääritys ennen pehmytkudosinfektion hoitamista atsitromysiinillä.

### Faryngiitti/tonsilliitti

Atsitromysiini ei ole ensisijainen hoito *Streptococcus pyogenes* -bakteerin aiheuttaman faryngiitin ja tonsilliitin hoidossa. Näiden sairauksien hoidossa ja akuutin reumakuumeen ehkäisemisessä penisilliini on ensisijainen hoito.

#### Sinuiitti

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto sinuiitin hoidossa.

#### Akuutti välikorvatulehdus

Atsitromysiini ei yleensä ole ensisijainen hoitovaihtoehto akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

#### Infektoituneet palovammat

Atsitromysiini ei ole tarkoitettu infektoituneiden palovammojen hoitoon.

#### Sukupuolitaudit

Sukupuolitautien yhteydessä samanaikainen *T. pallidum* -infektio tulee sulkea pois.

#### Superinfektiot

Potilasta on tarkkailtava myös atsitromysiiniin reagoimattomien taudinaiheuttajien, kuten sienten, aiheuttamien superinfektioiden oireiden varalta. Superinfektion yhteydessä voi olla tarpeen keskeyttää atsitromysiinihoito ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

#### Neurologiset tai psyykkiset sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava, jos atsitromysiiniä annetaan neurologisesti tai psyykkisesti sairaille potilaille.

#### Pseudomembranoottinen koliitti

Makrolidiantibioottien käytön jälkeen on raportoitu pseudomembranoottista koliittia. Siksi tämä diagnoosi tulee ottaa huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia atsitromysiinihoidon aloittamisen jälkeen. Jos ilmenee atsitromysiinin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti, suolen toimintaa rauhoittavia lääkkeitä ei pidä käyttää.

#### Pitkäaikainen käyttö

Atsitromysiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ja tehosta ei ole kokemusta mainittujen käyttöaiheiden yhteydessä. Jos ilmenee nopeasti toistuvia infektioita, on harkittava jonkin toisen antibiootin käyttöä.

Makrolidien välillä vallitsevan ristiresistenssin vuoksi alueilla, joilla erytromysiiniresistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys atsitromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee (ks. kohta 5.1).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Antasidit

Tutkittaessa samanaikaisesti annetun antasidin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu kokonaisuutena, vaikka plasmasta mitatut atsitromysiinin huippupitoisuudet pienenevätkin 30 %. Atsitromysiini pitää ottaa ainakin tuntia ennen antasidia tai kaksi tuntia antasidin jälkeen.

### Ergotamiini

Ergotamiinin ja atsitromysiinin samanaikainen käyttö saattaa teoriassa aiheuttaa ergotismia, joten niiden yhteiskäyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.4).

### Kumariinin kaltaiset oraaliset antikoagulantit

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta on raportoitu samanaikaisen atsitromysiinin ja varfariinin tai kumariinin kaltaisten oraalisten antikoagulanttien käytön yhteydessä. Protrombiiniajan seurantatiheyteen tulee kiinnittää huomiota.

### Digoksiini

Joillakin potilailla eräiden makrolidiantibioottien on raportoitu heikentäneen suolessa tapahtuvaa digoksiinin metaboliaa. Näin ollen atsitromysiiniä ja digoksiinia saavien potilaiden kohdalla digoksiinipitoisuuksien mahdollinen kohoaminen tulee pitää mielessä.

### Tsidovudiini

Atsitromysiinin 1000 mg kerta-annokset ja 1200 mg tai 600 mg kerrannaisannokset vaikuttivat vain vähän tsidovudiinin ja sen glukuronidimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa tai erittymiseen virtsaan. Atsitromysiini kuitenkin nosti kliinisesti aktiivisen metaboliitin, fosforyloidun tsidovudiinin, pitoisuuksia ääreisverenkierron mononukleaarisoluisissa. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, mutta siitä voi olla hyötyä potilaille.

### Didanosiiini

Kun kuudelle vapaaehtoiselle HIV-positiiviselle potilaalle annettiin päivittäin 1200 mg:n atsitromysiiniannoksia ja didanosiiinia, didanosiiinin farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu verrattuna plaseboon.

### Rifabutiini

Atsitromysiinin ja rifabutiinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut kummankaan lääkeaineen pitoisuuteen seerumissa. Samanaikaisesti atsitromysiinillä ja rifabutiinilla hoidetuilla potilailla havaittiin neutropeniaa. Vaikka neutropenia on liitetty rifabutiinin käyttöön, kausaalista yhteyttä yhteiskäytössä atsitromysiinin kanssa ei ole voitu osoittaa.

### Teofylliini

Atsitromysiini ei ole vaikuttanut teofylliinin farmakokinetiikkaan, kun terveet vapaaehtoiset ovat saaneet atsitromysiiniä ja teofylliiniä samanaikaisesti. Teofylliinin tasot saattavat kohota potilailla, jotka saavat atsitromysiiniä.

### CYP3A4-entsyymit

Vaikka atsitromysiini ei näytäkään inhiboivan CYP3A4-entsyymiä, varovaisuutta tulee noudattaa yhdistettäessä lääke kinidiinin, siklosporiinin, sisapridin, astemitsolin, terfenadiinin, ergotalkaloidien, pimotsidin tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jotka metaboloituvat pääosin CYP3A4-entsyymin välityksellä.

### Indinaviiri

1200 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä ei vaikuttanut merkittävästi indinaviirin farmakokinetiikkaan,

kun indinaviiria annettiin 800 mg 3 kertaa päivässä 5 päivän ajan.

### Nelfinaviiri

Kun atsitromysiiniä annettiin 1200 mg samanaikaisesti vakaan tilan nelfinaviirin (750 mg 3 kertaa päivässä) kanssa, nelfinaviirin AUC laski keskimäärin 16 %, atsitromysiinin AUC nousi 113 % ja atsitromysiinin  $C_{max}$  nousi 136 %. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, mutta potilaita tulee seurata huolellisesti atsitromysiinin tunnettujen sivuvaikutusten varalta.

### Siklosporiini

Koska atsitromysiinin ja siklosporiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tehty farmakokineettisiä eikä kliinisiä tutkimuksia, hoitotilanne on arvioitava perusteellisesti ennen kuin näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Jos yhdistelmähoito katsotaan aiheelliseksi, siklosporiinin pitoisuuksia pitää seurata huolellisesti ja annostusta muuttaa sen mukaisesti.

### Terfenadiini

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu atsitromysiinin ja terfenadiinin välisiä yhteisvaikutuksia. Harvoissa raportoiduissa tapauksissa tällaisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei ole voitu täysin sulkea pois; kuitenkin ei ole erityistä näyttöä yhteisvaikutuksen esiintymisestä.

Atsitromysiini on annettava varoen yhdessä terfenadiinin kanssa.

### Sisapridi

Sisapridi metaboloituu maksassa CYP3A4 -entsyymien vaikutuksesta. Koska makrolidit estävät tätä entsyymiä, samanaikainen sisapridin käyttö voi aiheuttaa QT-välin pitenemistä, kammiorytmihäiriöitä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa.

### Astemitsoli, triatsolaami, midatsolaami, alfentaniili

Yhteisvaikutuksista astemitsolin, triatsolaamin, midatsolaamin ja alfentaniilin kanssa ei ole tietoa. Varovaisuutta on noudatettava, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti atsitromysiinin kanssa, koska niiden vaikutuksen voimistumista on kuvattu makrolidiantibiootti erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

### QT-aikaa pidentävät lääkkeaineet

Atsitromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Atsitromysiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläimillä tehdyt reproduktiivisuustutkimukset osoittavat, että atsitromysiini läpäisee istukan. Rotilla tehdyissä reproduktiivisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Atsitromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Siksi atsitromysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain henkeä uhkaavissa tapauksissa.

### Imetys

Atsitromysiini erittyy rintamaitoon. Ei tiedetä, vaikuttaako atsitromysiini imetettävään lapseen, joten imettäminen tulee lopettaa atsitromysiinihoidon ajaksi. Esimerkiksi ripuli, limakalvojen sieni-infektio

sekä herkistyminen ovat mahdollisia imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Äidinmaito on suositeltavaa hävittää hoidon aikana ja kahden vuorokauden ajan hoidon päätyttyä. Tämän jälkeen imettämistä voidaan jatkaa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Haittavaikutusten, kuten huimauksen ja kouristusten, mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi noin 13 %:lla potilaista. Ruoansulatuskanavan häiriöitä esiintyi useimmin.

| <i>Elinjärjestelmä</i>        | <i>Yleinen</i><br>$\geq 1/100,$<br>$< 1/10$ | <i>Melko harvinainen</i><br>$\geq 1/1000, \leq 1/100$   | <i>Harvinainen</i><br>$\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$   | <i>Tuntematon</i>      |
|-------------------------------|---|---|---|------------------------|
| <i>Veri ja imukudos</i>       |   |   | trombosytopenia, hemolyyttinen anemia; kliinisissä tutkimuksissa, joissa kausaalista syy-yhteyttä atsitromysiinihoitoon ei ole vahvistettu, on ajoittain havaittu hetkellistä ja lievää neutrofiilimäärän vähenemistä |                        |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>     |   |   | aggressiivisuus, agitaatio, levottomuus, hermostuneisuus, depersonalisaatio, iäkkäillä potilailla voi esiintyä delirium   |                        |
| <i>Hermosto</i>               |   | huimaus/vertigo, uneliaisuus, päänsärky, kouristukset, häiriöt potilaan haju- ja makuaistissa | parestesia, synkopee ja astenia, unettomuus, yliaktiivisuus   |                        |
| <i>Silmät</i>                 |   |   |   | muutokset näköaistissa |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> |   |   | Makrolidiantibioottien on raportoitu aiheuttavan kuulovaurioita. Joillakin atsitromysiinia saavilla potilailla on raportoitu kuulon heikkenemistä, kuuroutta ja korvien   |                        |

|                                      |   |  |  |  |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
|                                      |   |  | soimista. Monet näistä tapauksista liittyvät kokeellisiin tutkimuksiin, joissa atsitromysiinia käytettiin suurina annoksia pitkän aikaa. Käytettävissä olevien seurantaraporttien mukaan suurin osa näistä ongelmista on kuitenkin ohimeneviä. |  |
| <i>Sydän</i>                         |   |  | sydämentykytykset, arytmia, mukaan lukien kammiotakykardia. QT-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian potentiaalinen riski on olemassa etenkin potilailla, jotka ovat alttiita näille.  | rintakipu, edeema (rintakehän häiriöön liittyvä) |
| <i>Verisuonisto</i>                  |   |  | hypotensio   |  |
| <i>Ruoansulatuskanava</i>            | pahoinvointi/ oksentelu, ripuli, epä-mukavuuden tunne vatsassa (kipu/krampit) | löysät ulosteet, ilmavaivat, ruokahaluttomuus, ruoansulatushäiriöt | ummetus, kielen värjäytyminen, haimatulehdus, hampaiden värjäytyminen, pseudomembranoottinen koliitti  | dyspepsia, gastriitti                            |
| <i>Maksa ja sappi</i>                |   |  | epänormaalit maksa-arvot, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, maksanekroosi ja maksan vajaatoiminta, jotka johtavat harvoin kuolemaan   |  |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>      |   | allergiset reaktiot, kuten kutina ja ihottuma                      | allergiset reaktiot, kuten angioneuroottinen edeema, urtikaria ja valoherkkyys; vakavat ihoreaktiot kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi  | makulopapulaarinen ihottuma                      |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> |   | nivelkipu  |  |  |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>       |   |  | interstitiaalefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta  |  |

|  |  |            |  |      |
|--|--|------------|--|------|
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>                     |  | vaginiitti |  |      |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |  |            | anafylaksia, mukaan lukien edeema (harvoin kuolemaan johtava), uupumus, pahoinvointi, kandidaasi | kipu |

Soijaöljy saattaa hyvin harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### 4.9 Yliannostus

Haittavaikutukset suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla olivat samankaltaisia kuin normaaliannosten jälkeen.

##### Oireet

Tyypillisiä makrolidiantibioottien yliannostuksen oireita ovat korjautuva kuulon heikkeneminen, vaikea pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

##### Hoito

Yliannostustapauksissa annetaan tarvittaessa lääkehiiltä ja ryhdytään yleisiin oireenmukaisiin ja elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit  
ATC-koodi: J01FA10.

Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti.

Molekyylirakenne erytromysiini-A:n laktonirenkaasta, johon on lisätty typpiatomia. Atsitromysiinin kemiallinen nimi on 9-deoksi-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homo-erytromysiini A. Molekyylipaino on 749,0.

##### Vaikutusmekanismi

Atsitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon siten, että se sitoutuu 50S-alayksikköön estäen näin peptidien translokation.

##### (Risti)resistenssi

Yleisesti eri bakteerilajien resistenssi makrolideille on raportoitu tapahtuvan kolmella mekanismilla, jotka liittyvät kohdealueen muuttumiseen, antibioottimodifikaatioon tai muuttuneeseen antibiootin kuljetukseen (effluksi). Streptokokeilla effluksi tapahtuu *mef*-geenien välityksellä ja seurauksena on makrolideihin rajoittuva resistenssi (M fenotyyppi). Kohdemodifikaatiota ohjaa *erm*-geenien koodaamat metylaasit.

*Streptococcus pneumoniae*, A-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien, *Enterococcus spp.*:n ja *Staphylococcus aureuksen*, mukaan lukien metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA), kohdalla erytromysiinin, atsitromysiinin, muiden makrolidien ja linkosamidien kesken vallitsee täydellinen

ristiresistenssi.

Penisilliiniherkät *S. pneumoniae* -kannat ovat todennäköisemmin herkkiä atsitromysiinille kuin penisilliiniresistentit *S. pneumoniae* -kannat. Metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA) on epätodennäköisemmin herkkä atsitromysiinille kuin metisilliiniherkkä *S. aureus* (MSSA).

*S. pyogenesille*, *H. influenzaelle* ja *Enterobacteriaelle* kehitty merkittävä resistenssi *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa yhdeksän aktiiviainelisäyksen jälkeen, kun laimennoslisäyksen pitoisuus on lähellä kuolettavaa ja lisäys on  $\leq 1$  MIC. *S. Aureukselle* lisäys on kolme laimennosta. *In vitro* -resistenssin kehittyminen mutaation vuoksi on harvinaista.

### Raja-arvot

Tyypillisten bakteeripatogeenien atsitromysiiniherkkyyden raja-arvot:

EUCAST (2008):

- *Staphylococcus* spp.: herkät  $\leq 1$  mg/l ja resistentit  $> 2$  mg/l
- *Haemophilus* spp.: herkät  $\leq 0,12$  mg/l ja resistentit  $> 4$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: herkät  $\leq 0,5$  mg/l ja resistentit  $> 5$  mg/l
- *Streptococcus* spp. mukaan lukien ryhmät A, B, C, G ja *Streptococcus pneumoniae*: herkät  $\leq 0,25$  mg/l ja resistentit  $> 0,5$  mg/l

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen lajien kohdalla, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa.

Asiantuntijaa on konsultoitava sellaisissa tapauksissa, joissa paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että aineen tehokkuus ainakin joidenkin infektiotyypin kohdalla on kyseenalainen.

Patogeenit, joiden kohdalla resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on 10 % tai suurempi vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa.

Taulukko: Atsitromysiinin antibakteerinen kirjo

| Lajit  |
|--|
| <b>Yleisesti herkät lajit</b>  |
| <b>Aerobiset gram-positiiviset</b>   |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Herkkä erytromysiinille<br>Herkkä penisilliinille           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i><br>Herkkä erytromysiinille                                       |
| <b>Aerobiset gram-negatiiviset</b>   |
| <i>Bordetella pertussis</i>  |
| <i>Escherichia coli</i> -ETEC  |
| <i>Escherichia coli</i> -EAEC  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> /<br><i>Haemophilus ducreyi</i>                                  |
| <i>Legionella</i> spp.   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i><br>Herkkä erytromysiinille<br>Kohtalaisen herkkä erytromysiinille |
| <i>Pasteurella multocida</i>   |
| <b>Anaerobiset</b>   |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Fusobacterium necrophorum</i>                             |

|   |
|---|
| <i>Prevotella</i> spp.  |
| <i>Porphyromonas</i> spp.   |
| <i>Propionibacterium</i> spp.   |
| <b>Muut mikro-organismit</b>  |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Chlamydia trachomatis</i>   |
| <i>Listeria</i> spp.  |
| <i>Mycobacterium avium</i> complex  |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  |
| <b>Lajit, joille hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma</b>  |
| <b>Aerobiset gram-positiiviset</b>  |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>Herkkä metisilliinille  |
| Koagulaasinegatiivinen stafylokokki<br>Herkkä metisilliinille*  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Kohtalaisen herkkä penisilliinille<br>Resistentti penisilliinille<br>Kohtalaisen herkkä erytromysiinille |
| <i>Streptococcus pyogenes</i><br>Kohtalaisen herkkä erytromysiinille  |
| <i>Streptococci viridans</i> –ryhmä<br>Kohtalaisen herkkä penisilliinille   |
| <b>Aerobiset gram-negatiiviset</b>  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i><br>Resistentti erytromysiinille  |
| <b>Anaerobiset</b>  |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.  |
| <b>Luonnostaan resistentit organismit</b>   |
| <b>Aerobiset gram-positiiviset</b>  |
| <i>Corynebacterium</i> spp.   |
| <i>Enterococcus</i> spp.  |
| <i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Resistentti erytromysiinille<br>Resistentti penisilliinille & erytromysiinille                           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i><br>Resistentti erytromysiinille   |
| <i>Streptococci viridans</i> –ryhmä<br>Resistentti penisilliinille<br>Resistentti erytromysiinille  |
| <b>Aerobiset gram-negatiiviset</b>  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |
| <b>Anaerobiset</b>  |
| <i>Bacteroides fragilis</i> –ryhmä  |

\*Resistenssi on yli 50 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Atsitromysiinin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 37 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua. Keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli noin 0,4 mikrog/ml.

## Jakautuminen

Atsitromysiini jakautuu oraalisen annon jälkeen laajalti koko elimistöön. Farmakokineettisissä tutkimuksissa atsitromysiinipitoisuuden on osoitettu olevan huomattavasti suurempi kudoksissa (enintään 50-kertainen verrattuna plasmassa havaittuun enimmäispitoisuuteen) kuin plasmassa. Tämä viittaa siihen, että lääke sitoutuu voimakkaasti kudoksiin (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 31 l/kg). Suositeltuja annoksia käytettäessä kertymistä seerumiin tai plasmaan ei esiinny. Kertymistä esiintyy kudoksissa, joissa lääkeainepitoisuus on paljon suurempi kuin seerumissa ja plasmassa. Pitoisuudet kohde-elimissä, kuten keuhkoissa, nielurisissa ja eturauhasessa, ylittivät todennäköisten patogeenien MIC<sub>90</sub>-arvot 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kokeellisissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa atsitromysiiniä kertyi fagosyytteihin ja se vapautui aktiivisen fagosytoosin avulla. Eläinkokeissa tämä prosessi vaikutti edistävän atsitromysiinin kertymistä kudoksiin.

Atsitromysiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee, ja seerumin pitoisuuden mukaan sitoutuminen vaihtelee 52 %:sta (pitoisuus 0,005 mikrog/ml) 18 %:iin (pitoisuus 0,5 mikrog/ml).

## Metabolia ja erittyminen

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa noudattaa 2–4 vuorokauden pituista depleetion puoliintumisaikaa kudoksissa. Noin 12 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa 3 vuorokauden kuluessa. Tästä suurin osa erittyy ensimmäisen vuorokauden aikana. Ihmisen sapesta on havaittu 2 vuorokautta viiden vuorokauden mittaisen kuurin jälkeen enintään 237 mikrog/ml:n atsitromysiinipitoisuuksia, mukaan lukien 10 metaboliittia (jotka ovat muodostuneet N- ja O-demetylaation, desosamiini- ja aglykonirenkaiden hydroksylaation sekä kladinoosikonjugaatin pilkkoutumisen kautta). Tutkimukset viittaavat siihen, että atsitromysiinin metaboliitit eivät ole mikrobiologisesti aktiivisia.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun atsitromysiiniä annettiin 1 g:n oraalinen kerta-annos, keskimääräinen C<sub>max</sub> suureni 5,1 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> suureni 4,2 % lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattumisnopeus 10–80 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia (GFR > 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 10 ml/min) sairastavilla potilailla keskimääräinen C<sub>max</sub> suureni 61 % ja keskimääräinen AUC<sub>0-120</sub> 35 % verrattuna normaaliin.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä atsitromysiinin farmakokinetiikan huomattavasta muuttumisesta seerumissa verrattuna henkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Tietoa atsitromysiinin käytöstä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole.

### *Iäkkäät*

Atsitromysiinin farmakokinetiikka oli iäkkäillä miehillä samanlainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta iäkkäillä naisilla havaittiin suurempia huippupitoisuuksia (30–50 % suuremmat). Merkittävää kumuloitumista ei kuitenkaan havaittu.

Vapaaehtoisilla iäkkäillä tutkimushenkilöillä (> 65-vuotiailla) havaittiin viiden vuorokauden kuurin jälkeen suuremmat (29 %) AUC-arvot kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (< 45-vuotiailla). Näitä eroja ei kuitenkaan katsota kliinisesti merkityksellisiksi, joten annoksen muuttamista ei suositella.

### *Imeväiset, pikkulapset, lapset ja nuoret*

Farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty 4 kk – 15 v lapsilla, jotka ovat saaneet kapseleita, rakeita tai suspensiota. Kun ensimmäisenä päivänä annettiin 10 mg/kg ja 2.–5. päivänä 5 mg/kg, saavutettiin hiukan aikuisia pienempi  $C_{max}$ , joka oli 224 mikrog/l 0,6–5-vuotiailla lapsilla ja 3 vuorokauden annostelun jälkeen 383 mikrog/l 6–15-vuotiailla. 36 tunnin  $t_{1/2}$  oli vanhemmilla lapsilla samalla tasolla kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa, joissa on käytetty 40-kertaisia annoksia kliinisiin hoitoannoksiin verrattuna, atsitromysiinin todettiin aiheuttaneen palautuvaa fosfolipidoosia, mutta säännönmukaisesti niihin ei liittynyt toksikologisia seuraamuksia. Tämän löydöksen merkityksestä ihmisillä, jotka saavat atsitromysiiniä suositusten mukaisesti, ei ole tietoa.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet atsitromysiinin pitkittävän QT-väliä.

#### Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

#### Mutageenisuus

*In vivo*- ja *in vitro* -testimalleissa ei ole havaittu todisteita mahdollisista geneettisistä tai kromosomimutaatioista.

#### Reproduktiotoksisuus

Rotille tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia suun kautta annetun atsitromysiinin jälkeen. Rotilla 100 mg/kg/vrk:n ja 200 mg/kg/vrk:n atsitromysiiniannokset johtivat lievään sikiön luuston muodostumiseen hidastumiseen ja emon painon nousuun. Lieviä retardaatioita havaittiin rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa 50 mg/kg/vrk ja tätä suuremmilla atsitromysiiniannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Esigelatinoitu tärkkelys (maissitärkkelys)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Soijalesitiini  
Ksantaanikumi (E415)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

Azithromycin Mylan 250 mg: 4, 6, 12, 24, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Azithromycin Mylan 500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

250 mg: 27575

500 mg: 27576

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.5.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.1.2011